

PCT

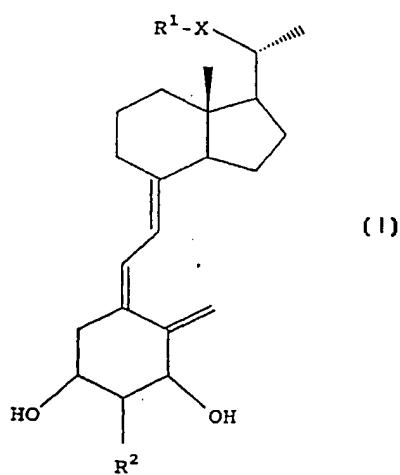
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07C 401/00, A61K 31/59, A61P 3/02		A1	(11) 国際公開番号 WO00/66548
			(43) 国際公開日 2000年11月9日(09.11.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05778			(74) 代理人 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1999年10月20日(20.10.99)			
(30) 優先権データ 特願平11/121589	1999年4月28日(28.04.99)	JP	(81) 指定国 CA, JP, US
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 高山浩明(TAKAYAMA, Hiroaki)[JP/JP] 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-6-12 Tokyo, (JP) 藤島利江(FUJISHIMA, Toshie)[JP/JP] 〒193-0834 東京都八王子市東浅川町321-2-201 Tokyo, (JP) 劉 兆鵬(LIU, Zhaopeng)[CN/JP] 〒199-0105 神奈川県津久井郡相模湖町若柳1329-A-203 Kanagawa, (JP) 紺野勝弘(KONNO, Katsuhiro)[JP/JP] 〒199-0104 神奈川県津久井郡相模湖町千木良1245-18 Kanagawa, (JP)			

(54) Title: 2-ALKYLATED VITAMIN D DERIVATIVES

(54) 発明の名称 2位にアルキル基を有するビタミンD誘導体



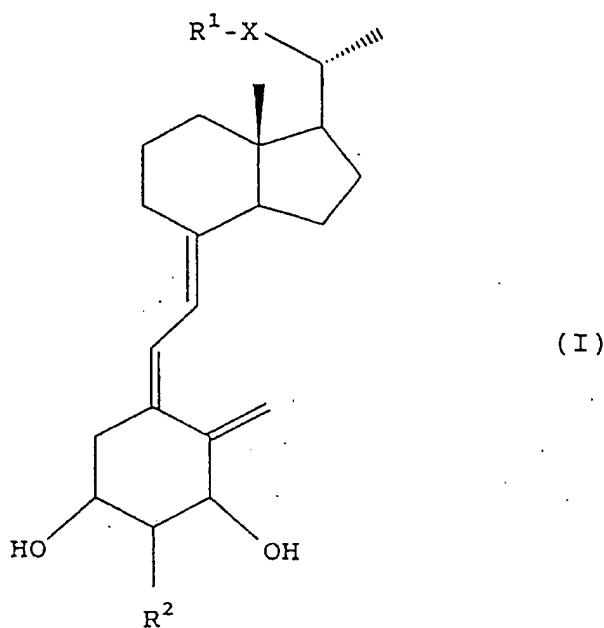
(57) Abstract

Novel vitamin D₃ derivatives which are substituted at the 2-position and epimerized at the 20-position and have -O- or -CH(CH₃)- at the 22-position, as represented by general formula (I): wherein X is -O- or -CH(CH₃)-; R¹ is a C₁-C₁₅ saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon group which may be substituted with one to three optionally protected hydroxyl groups; and R² is lower alkyl.

(57)要約

本発明の目的は、2位に置換基を有し、20位がエピ化されており、22位が- $\text{O}-$ または- $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ である新規なビタミンD₃誘導体を合成することである。

本発明により、一般式(I)：



(式中、Xは- $\text{O}-$ または- $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ を示し、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、R²は低級アルキル基を示す)
で表されるビタミンD誘導体が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロ伐キア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルガリア・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ベトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジニノヴゴロド	YU ユーロースラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

2位にアルキル基を有するビタミンD誘導体

5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体、より詳細には、2位に低級アルキル基を有し、22位が-〇-または-CH(CH₃)-であるビタミンD誘導体に関する。

10 背景技術

1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃をはじめとする活性型ビタミンD₃はカルシウム代謝調節作用の他、腫瘍細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など多くの生理活性を有することが知られている。しかしながら、活性型ビタミンD₃のなかには、長期かつ連続的な投与により、高カルシウム血症を起こすという欠点を有している化合物が存在し、このような化合物は抗腫瘍剤、抗リウマチ剤等の使用には適さない。したがって、これらビタミンD類の作用の分離を目的として数多くのビタミンD誘導体の合成が研究されている。

本発明者らによるこれまでの研究により、活性型ビタミンD₃（即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃）のA環部分に2 α -メチル基を導入するとビタミンD受容体（VDR）結合能が上昇することが判明している（K. Konno, 他, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 151）。さらに、2 α -メチル基の導入と側鎖部の20-エピ化とを組み合わせることにより、VDR結合能が加算的に上昇することも報告されている（T. Fujishima 他, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2145）。しかしながら、2位の置換基の導入と20位のエピ化を組み合わせた上で、さらに20位の側鎖を修飾したビタミンD誘導体の合成については報告はなく、その生理活性も検討されていない。

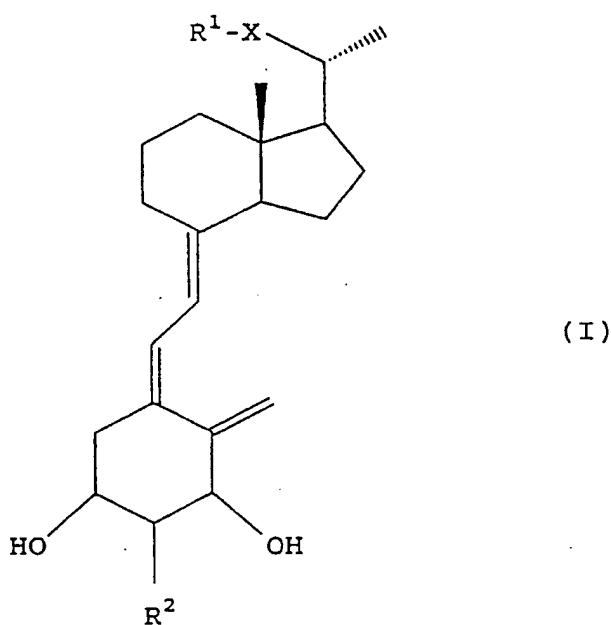
発明の開示

本発明は、2位に置換基を有し、20位がエピ化されており、22位が-〇-

または $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)-$ である新規なビタミンD₃誘導体を合成し、提供することを解決すべき課題とした。本発明はまた、合成したビタミンD₃誘導体の生物活性を評価することを解決すべき課題とした。

5 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、ビタミンD₂より所望の側鎖部を含むC-D環化合物を合成し、これを、(S)－または(R)－配置のメチル3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオネートを出発物質として合成した2位にメチル基を有するA環化合物とカップリングさせることにより種々の立体配置を有するビタミンD誘導体を合成することに成功し、本発明を提供するに至った。

10 即ち、本発明によれば、一般式 (I) :



15 (式中、Xは-〇-または-CH(CH₃)-を示し、R¹は1~3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1~15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、R²は低級アルキル基を示す)で表されるビタミンD誘導体が提供される。

好ましくは、一般式 (I) において R^2 はメチル基である。

好ましくは、一般式 (I) においてXは-CH (CH₃) -であり、2位の立体配置はR配置であるか、またはXは-〇-である。

好ましくは、一般式 (I) において、R¹は1個の水酸基または保護された水酸基で置換されている炭素数1～15の飽和の脂肪族炭化水素基を示す。

5 特に好ましくは、R¹は4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基または3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基である。

特に好ましい一般式 (I) の化合物は、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 2-メチル-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール；

(5Z, 7E) - (1S, 2R, 3R, 20R) - 2-メチル-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール；

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3S, 20R) - 2-メチル-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール；

(5Z, 7E) - (1R, 2R, 3S, 20R) - 2-メチル-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール；

20 (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20S, 22R) - 2, 22-ジメチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール；

(5Z, 7E) - (1S, 2R, 3R, 20S, 22R) - 2, 22-ジメチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール；および

(5Z, 7E) - (1R, 2R, 3S, 20S, 22R) - 2, 22-ジメチ

ルー 9, 10-セコー-5, 7, 10 (19) -コレステトリエン-1, 3, 25
-トリオール;

から成る群から選択される化合物である。

本発明によれば、上記した本発明のビタミンD誘導体を有効成分として含む医
5 薬組成物（例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免
疫調節剤）が提供される。

なお、本出願が有する優先権主張の基礎となる出願である日本特許出願平成1
1-121589号の明細書に記載の内容は全て引用により本明細書に取り込まれるものとする。

10

発明を実施するための好ましい形態

以下に、本発明の一般式（I）で表されるビタミンD誘導体およびそれを含む
医薬組成物の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

一般式（I）において、Xは-〇-または-CH（CH₃）-を示し、R¹は
15 1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～1
5の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示す。

本明細書において、飽和の脂肪族炭化水素基とは、一般的には炭素数1～15
の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-ブ
ロピル基、i-ブロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-
20 ブチル基のほか、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、
デカニル基等が挙げられ、好ましくは3-メチルブチル基、3-エチルペンチル
基、4-メチルペンチル基、3-(n-ブロピル)ヘキシル基、4-エチルヘキ
シル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘプチル基、5-エチルヘプチル基、
4-(n-ブロピル)ヘプチル基などが挙げられ、さらに好ましくは3-メチル
25 ブチル基、3-エチルペンチル基、4-メチルペンチル基などが挙げられる。

本明細書において、不飽和の脂肪族炭化水素基とは、一般的には炭素数2～1
5の直鎖または分岐鎖のアルケニル基またはアルキニル基を示し、例えば、2-
プロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペン
テニル基、4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキ

セニル基、5-ヘキセニル基、2-ヘプテニル基、3-ヘプテニル基、4-ヘプテニル基、5-ヘプテニル基、6-ヘプテニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、2-ヘプチニル基、3-ヘプチニル基、4-ヘプチニル基、5-ヘプチニル基、6-ヘプチニル基等が挙げられ、任意の水素原子が1以上の前述したアルキル基で置換されていてもよく、二重結合に関してはシスまたはトランス何れでもよい。好ましくは、4-メチル-2-ペンチニル基、4-エチル-2-ヘキシニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-エチル-2-ヘキセニル基などが挙げられる。

また水酸基で置換されていてもよい飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基とは、前記の飽和または不飽和の炭化水素基の任意の水素原子が1以上の水酸基で置換されていてもよい基を意味し、置換している水酸基の数は、0、1、2または3であり、好ましくは1または2であり、さらに好ましくは1である。

基、2, 3-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシリ基、2, 4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシリ基、3, 4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシリ基、3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3, 5-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-3-ヒドロキシヘキシリ基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシリ基、4-エチル-5-ヒドロキシヘキシリ基、4-エチル-3, 4-ジヒドロキシヘキシリ基、4-エチル-3, 5-ジヒドロキシヘキシリ基、4-エチル-4, 5-ジヒドロキシヘキシリ基、3-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、5-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3, 4-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3, 5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-メチルヘキシリ基、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシリ基、6-ヒドロキシ-5-メチルヘキシリ基、4, 5-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシリ基、4, 6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシリ基、5-エチル-4-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-6-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4, 5-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4, 6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、6-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4, 5-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4, 6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5, 6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、7-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5, 7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6, 7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6-エチル-5-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-6-ヒドロキシオクチル基、6-エチ

ルー 7-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-5、6-ジヒドロキシオクチル基、
6-エチル-5、7-ジヒドロキシオクチル基、6-エチル-6、7-ジヒドロ
キシオクチル基、5-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、6-ヒドロ
キシ-6-(n-プロピル)ノニル基、7-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)
5 ノニル基、5、6-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、5、7-ジ
ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、6、7-ジヒドロキシ-6-(n
-プロピル)ノニル基等の飽和脂肪族炭化水素基のもの、また4-ヒドロキシ-
4-メチル-2-ペントニル基、5-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペントニル
基、4、5-ジヒドロキシ-4-メチル-2-ペントニル基、4-エチル-4-
10 ヒドロキシ-2-ヘキセニル基、4-エチル-5-ヒドロキシ-2-ヘキセニル
基、4-エチル-4、5-ジヒドロキシ-2-ヘキセニル基、4-ヒドロキシ-
4-(n-プロピル)-2-ヘプテニル基、5-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)-2-
ヘプテニル基、4、5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)-2-
ヘプテニル基、5-ヒドロキシ-5-メチル-3-ヘキセニル基、6-ヒドロキ
15 シ-5-メチル-3-ヘキセニル基、5、6-ジヒドロキシ-5-メチル-3-
ヘキセニル基、5-エチル-5-ヒドロキシ-3-ヘプテニル基、5-エチル-
6-ヒドロキシ-3-ヘプテニル基、5-エチル-5、6-ジヒドロキシ-3-
ヘプテニル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)-3-オクテニル基、6
-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)-3-オクテニル基、5、6-ジヒドロキ
20 シ-5-(n-プロピル)-3-オクテニル基、4-ヒドロキシ-5-メチル-
2-ヘキセニル基、5-ヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、6-ヒド
ロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、4、5-ジヒドロキシ-5-メチル-
2-ヘキセニル基、4、6-ジヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、5、
6-ジヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキセニル基、5-エチル-4-ヒドロキ
25 シ-2-ヘプテニル基、5-エチル-5-ヒドロキシ-2-ヘプテニル基、5-
エチル-6-ヒドロキシ-2-ヘプテニル基、5-エチル-4、5-ジヒドロキ
シ-2-ヘプテニル基、5-エチル-4、6-ジヒドロキシ-2-ヘプテニル基、
5-エチル-5、6-ジヒドロキシ-2-ヘプテニル基、4-ヒドロキシ-5-
(n-プロピル)-2-オクテニル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)

– 2 – オクテニル基、6 – ヒドロキシ – 5 – (n – プロピル) – 2 – オクテニル基、4, 5 – ジヒドロキシ – 5 – (n – プロピル) – 2 – オクテニル基、4, 6 – ジヒドロキシ – 5 – (n – プロピル) – 2 – オクテニル基、5, 6 – ジヒドロキシ – 5 – (n – プロピル) – 2 – オクテニル基、6 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 4 – ヘプテニル基、7 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 4 – ヘプテニル基、6, 7 – ジヒドロキシ – 6 – メチル – 4 – ヘプテニル基、6 – エチル – 6 – ヒドロキシ – 4 – オクテニル基、6 – エチル – 7 – ヒドロキシ – 4 – オクテニル基、6 – エチル – 6, 7 – ジヒドロキシ – 4 – オクテニル基、6 – ヒドロキシ – 6 – (n – プロピル) – 4 – ノネニル基、7 – ヒドロキシ – 6 – (n – プロピル) – 4 – ノ
10 ネニル基、6, 7 – ジヒドロキシ – 6 – (n – プロピル) – 4 – ノネニル基、5 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 3 – ヘプテニル基、6 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 3 – ヘプテニル基、7 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 3 – ヘプテニル基、5, 6 – ジヒドロキシ – 6 – メチル – 3 – ヘプテニル基、5, 7 – ジヒドロキシ – 6 – メチル – 3 – ヘプテニル基、6, 7 – ジヒドロキシ – 6 – メチル – 3 – ヘプテニル基、6 – エチル – 5 – ヒドロキシ – 3 – オクテニル基、6 – エチル – 6 – ヒドロキシ – 3 – オクテニル基、6 – エチル – 7 – ヒドロキシ – 3 – オクテニル基、6 – エチル – 5, 7 – ジヒドロキシ – 3 – オクテニル基、6 – エチル – 6, 7 – ジヒドロキシ – 3 – オクテニル基、5 – ヒドロキシ – 6 – (n – プロピル) – 3 – ノネニル基、6 – ヒド
15 ロキシ – 6 – (n – プロピル) – 3 – ノネニル基、7 – ヒドロキシ – 6 – (n – プロピル) – 3 – ノネニル基、5, 6 – ジヒドロキシ – 6 – (n – プロピル) – 3 – ノネニル基、5, 7 – ジヒドロキシ – 6 – (n – プロピル) – 3 – ノネニル基、6, 7 – ジヒドロキシ – 6 – (n – プロピル) – 3 – ノネニル基、5 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ヘプテニル基、6 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ヘ
20 プテニル基、7 – ヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ヘプテニル基、5, 6 – ジヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ヘプテニル基、5, 7 – ジヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ヘプテニル基、6, 7 – ジヒドロキシ – 6 – メチル – 2 – ヘプテニル基、6 – エチル – 5 – ヒドロキシ – 2 – オクテニル基、6 – エチル – 6 – ヒドロキシ – 2 – オクテニル基、6 – エチ
25 ル – 7 – ヒドロキシ – 2 – オクテニル基、6 – エチル – 7 – ヒドロキシ – 2 – オクテニル基、6 – エチ

ルー 5, 6-ジヒドロキシ-2-オクテニル基、6-エチル-5, 7-ジヒドロ
キシ-2-オクテニル基、6-エチル-6, 7-ジヒドロキシ-2-オクテニル
基、5-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノネニル基、6-ヒドロキシ
-6-(n-プロピル)-2-ノネニル基、7-ヒドロキシ-6-(n-プロピ
5 ル)-2-ノネニル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノ
ネニル基、5, 7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノネニル基、6,
7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノネニル基、4-ヒドロキシ
4-メチル-2-ペンチニル基、5-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンチニル
基、4, 5-ジヒドロキシ-4-メチル-2-ペンチニル基、4-エチル-4-
10 ヒドロキシ-2-ヘキシニル基、4-エチル-5-ヒドロキシ-2-ヘキシニル
基、4-エチル-4, 5-ジヒドロキシ-2-ヘキシニル基、4-ヒドロキシ
4-(n-プロピル)-2-ヘプチニル基、5-ヒドロキシ-4-(n-プロピ
ル)-2-ヘプチニル基、4, 5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)-2-
ヘプチニル基、5-ヒドロキシ-5-メチル-3-ヘキシニル基、6-ヒドロキ
15 シ-5-メチル-3-ヘキシニル基、5, 6-ジヒドロキシ-5-メチル-3-
ヘキシニル基、5-エチル-5-ヒドロキシ-3-ヘプチニル基、5-エチル-
6-ヒドロキシ-3-ヘプチニル基、5-エチル-5, 6-ジヒドロキシ-3-
ヘプチニル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)-3-オクチニル基、6
-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)-3-オクチニル基、5, 6-ジヒドロキ
20 シ-5-(n-プロピル)-3-オクチニル基、4-ヒドロキシ-5-メチル-
2-ヘキシニル基、5-ヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキシニル基、6-ヒド
ロキシ-5-メチル-2-ヘキシニル基、4, 5-ジヒドロキシ-5-メチル-
2-ヘキシニル基、4, 6-ジヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキシニル基、5,
6-ジヒドロキシ-5-メチル-2-ヘキシニル基、5-エチル-4-ヒドロキ
25 シ-2-ヘプチニル基、5-エチル-5-ヒドロキシ-2-ヘプチニル基、5-
エチル-6-ヒドロキシ-2-ヘプチニル基、5-エチル-4, 5-ジヒドロキ
シ-2-ヘプチニル基、5-エチル-4, 6-ジヒドロキシ-2-ヘプチニル基、
5-エチル-5, 6-ジヒドロキシ-2-ヘプチニル基、4-ヒドロキシ-5-(n-
(プロピル)-2-オクチニル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)

－2－オクチニル基、6－ヒドロキシ－5－(n－プロピル)－2－オクチニル基、4, 5－ジヒドロキシ－5－(n－プロピル)－2－オクチニル基、4, 6－ジヒドロキシ－5－(n－プロピル)－2－オクチニル基、5, 6－ジヒドロキシ－5－(n－プロピル)－2－オクチニル基、6－ヒドロキシ－6－メチル－4－ヘプチニル基、7－ヒドロキシ－6－メチル－4－ヘプチニル基、6, 7－ジヒドロキシ－6－メチル－4－ヘプチニル基、6－エチル－6－ヒドロキシ－4－オクチニル基、6－エチル－7－ヒドロキシ－4－オクチニル基、6－エチル－6, 7－ジヒドロキシ－4－オクチニル基、6－ヒドロキシ－6－(n－プロピル)－4－ノニニル基、7－ヒドロキシ－6－(n－プロピル)－4－ノニニル基、6, 7－ジヒドロキシ－6－(n－プロピル)－4－ノニニル基、5－ヒドロキシ－6－メチル－3－ヘプチニル基、6－ヒドロキシ－6－メチル－3－ヘプチニル基、7－ヒドロキシ－6－メチル－3－ヘプチニル基、5, 6－ジヒドロキシ－6－メチル－3－ヘプチニル基、5, 7－ジヒドロキシ－6－メチル－3－ヘプチニル基、6, 7－ジヒドロキシ－6－メチル－3－ヘプチニル基、6－エチル－5－ヒドロキシ－3－オクチニル基、6－エチル－6－ヒドロキシ－3－オクチニル基、6－エチル－7－ヒドロキシ－3－オクチニル基、6－エチル－5, 6－ジヒドロキシ－3－オクチニル基、6－エチル－5, 7－ジヒドロキシ－3－オクチニル基、6－エチル－6, 7－ジヒドロキシ－3－オクチニル基、5－ヒドロキシ－6－(n－プロピル)－3－ノニニル基、6－ヒドロキシ－6－(n－プロピル)－3－ノニニル基、5, 6－ジヒドロキシ－6－(n－プロピル)－3－ノニニル基、5, 7－ジヒドロキシ－6－(n－プロピル)－3－ノニニル基、6, 7－ジヒドロキシ－6－(n－プロピル)－3－ノニニル基、5－ヒドロキシ－6－メチル－2－ヘプチニル基、6－ヒドロキシ－6－メチル－2－ヘプチニル基、7－ヒドロキシ－6－メチル－2－ヘプチニル基、5, 6－ジヒドロキシ－6－メチル－2－ヘプチニル基、5, 7－ジヒドロキシ－6－メチル－2－ヘプチニル基、6, 7－ジヒドロキシ－6－メチル－2－ヘプチニル基、6－エチル－5－ヒドロキシ－2－オクチニル基、6－エチル－6－ヒドロキシ－2－オクチニル基、6－エチル－7－ヒドロキシ－2－オクチニル基、6－エチ

ルー 5, 6-ジヒドロキシ-2-オクチニル基、6-エチル-5, 7-ジヒドロキシ-2-オクチニル基、6-エチル-6, 7-ジヒドロキシ-2-オクチニル基、5-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノニニル基、6-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノニニル基、7-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノニニル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノニニル基、5, 7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)-2-ノニニル基等が挙げられ、好ましくは3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-エチル-3-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-4-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-3, 4-ジヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-5-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4, 5-ジヒドロキシヘキシル基、4-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンテニル基、5-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンテニル基、4-エチル-4-ヒドロキシ-2-ヘキセニル基、4-エチル-5-ヒドロキシ-2-ヘキセニル基、4-エチル-4, 5-ジヒドロキシ-2-ヘキセニル基、4-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンチニル基、5-ヒドロキシ-4-メチル-2-ペンチニル基、4-エチル-4-ヒドロキシ-2-ヘキシニル基、4-エチル-5-ヒドロキシ-2-ヘキシニル基、4-エチル-4, 5-ジヒドロキシ-2-ヘキシニル基等が挙げられる。

一般式(I)における水酸基の保護基としては、アシリル基、置換シリル基、置換アルキル基などが挙げられ、好ましくはアシリル基、置換シリル基である。

アシリル基とは、置換されたカルボニル基を意味し、ここでいうカルボニル基の置換基とは、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基等を意味する。アシリル基は、好ましくはホルミル基、低級アルキル

カルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルアルキルオキシカルボニル基などを示し、さらに好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、

5 ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブロキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を示す。

置換シリル基とは、1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基などで置換されたシリル基を意味し、好ましくは3置換されたシリル基を示す。置換シリル基の好ましい例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*t*-ブチル

10 ジフェニルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

置換アルキル基とは1以上の置換基で置換されているアルキル基を示し、ここで置換基の好ましい例としては、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基や置換基を有していてもよいアリール基が挙げられ、特に置換基を有していてもよいアルキルオキシ基が挙げられる。アルキルオキシ基などの置換基を有していてもよいアルキルオキシ基で置換された置換アルキル基としては、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基の他にテトラヒドロビラン-2-イル基などが挙げられる。また置換基の例としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、アルキル基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、スルホニル基等が挙げられる。

15 20 一般式(I)において、R²は低級アルキル基を示す。低級アルキル基とは、例えば炭素数1～6のアルキル基を意味する。R²は、好ましくはメチル、エチル、プロピルであり、特に好ましくはメチルである。

本発明の一般式(I)の化合物において、1位及び3位の水酸基、並びに2位の低級アルキル基の立体配置はα、βの何れの化合物も本発明に含まれる。さらに一般式(I)中のR¹が水酸基で置換されていてもよい不飽和の脂肪族炭化水素基を示す場合であって、二重結合を含む場合、それにより生じるシス、トランスの幾何異性体もまた全て本発明の範囲内に含まれ、その他、考えられる光学異性体、幾何異性体も全て本発明の範囲に含まれる。

本発明の一般式(I)の化合物のうち、特に好ましい具体的化合物としては、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 2 - メチル - 22 - オキサ - 24, 26, 27 - トリホモ - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレ

5 クスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (= 実施例に記載の KH - $\alpha\alpha\beta$) ;

(5Z, 7E) - (1S, 2R, 3R, 20R) - 2 - メチル - 22 - オキサ - 24, 26, 27 - トリホモ - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレ

10 クスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (= 実施例に記載の KH - $\alpha\beta\beta$) ;

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3S, 20R) - 2 - メチル - 22 - オキサ - 24, 26, 27 - トリホモ - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレ

15 クスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (= 実施例に記載の KH - $\alpha\alpha\alpha$) ;

(5Z, 7E) - (1R, 2R, 3S, 20R) - 2 - メチル - 22 - オキサ - 24, 26, 27 - トリホモ - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレ

20 クスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (= 実施例に記載の KH - $\beta\beta\alpha$) ;

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20S, 22R) - 2, 22 - ジメチ

25 ル - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレクスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (= 実施例に記載の SY - $\alpha\alpha\beta$) ;

(5Z, 7E) - (1S, 2R, 3R, 20S, 22R) - 2, 22 - ジメチ

30 ル - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレクスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (= 実施例に記載の SY - $\alpha\beta\beta$) ;

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3S, 20S, 22R) - 2, 22 - ジメチ

35 ル - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレクスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (= 実施例に記載の SY - $\alpha\alpha\alpha$) ; および

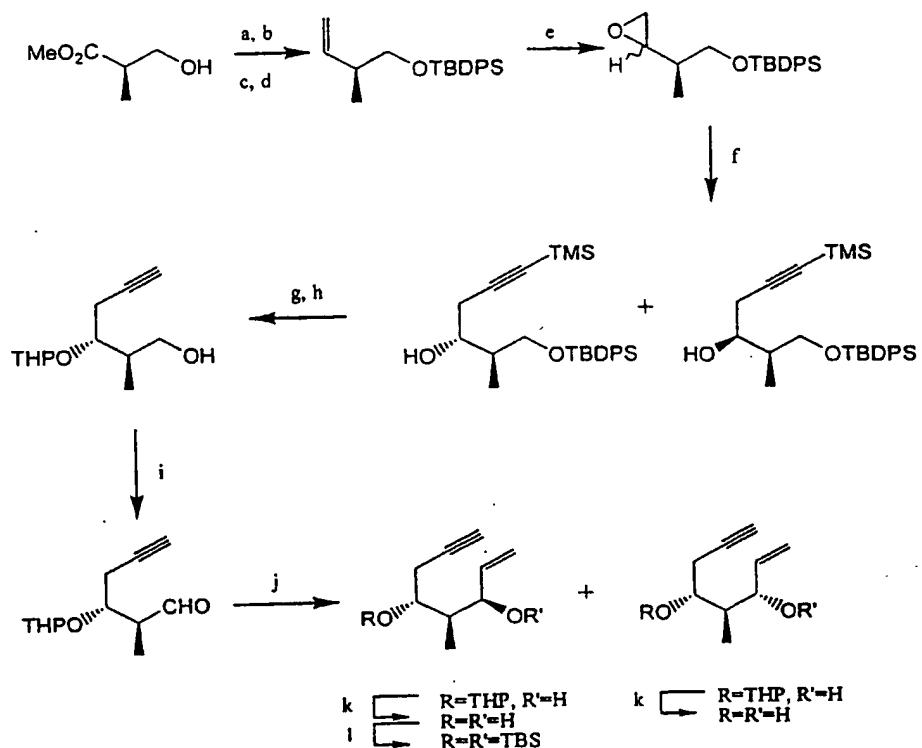
(5Z, 7E) - (1R, 2R, 3S, 20S, 22R) - 2, 22 - ジメチ

40 ル - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレクスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (= 実施例に記載の SY - $\beta\beta\alpha$) が挙げられる。

45 本発明の一般式 (I) の化合物の合成法は何ら限定されないが、例えば、下記の実施例に示すように、ビタミンD誘導体のA環部分とCD環部分とを別途に合成し、それらをカップリングさせる方法を挙げることができる。

50 2位に低級アルキル基を有するA環化合物は公知であり、例えば、K. Konno 他、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(1998), P. 151-156; または T. Fujishima 他、*Bioorg. M*

ed. Chem. Lett., 8 (1998), P. 2145-2148 に記載されている。具体的には、下記の反応スキームに従って合成することができる。なお、2位がメチル基以外の化合物を合成する場合も、対応する出発物質を用いて同様に合成できる。



上記反応スキーム中の反応 a～l で使用する試薬、溶媒、反応条件は以下の通りである。

5 a : TB DPS C 1、イミダゾール、CH₂Cl₂、室温
 b : DIBAL-H、トルエン、-78℃～室温
 c : Swern酸化
 d : Ph₃P=CH₂、THF、0℃～室温
 10 e : mCPBA、CH₂Cl₂、0℃～室温
 f : エチニルトリメチルシラン/BuLi-BF₃OEt₂、THF、-78℃～室温
 g : DHP、pTsOH、CH₂Cl₂、0℃
 h : TBAF、THF

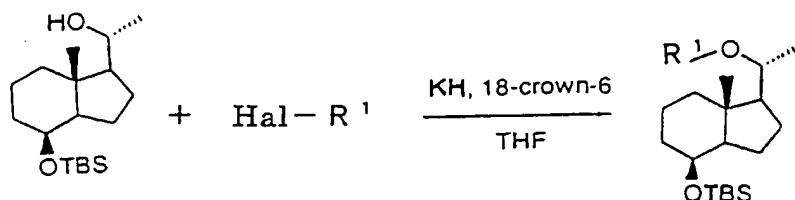
i : Swern酸化

j : ビニルMgBr / CeCl₃, THF, -78°C

k : pTsOH, メタノール, 室温

l : TBSOTf, 2, 6-ルチジン, CH₂Cl₂, 室温

5 一方、ビタミンD誘導体のCD環部分の化合物については各種の方法により得
ることができる。側鎖として-O-R¹基（式中、R¹は1～3個の水酸基または
は保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和または不飽和
の脂肪族炭化水素基を示す）を有するCD環化合物は、例えば以下の反応により
合成することができる。



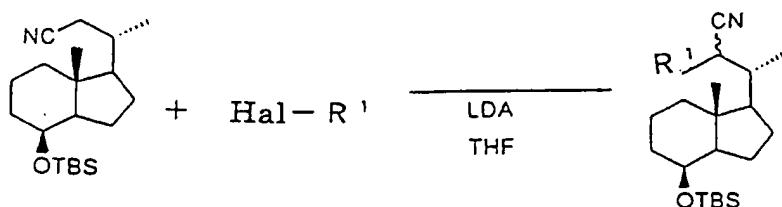
(式中、Halはハロゲン原子を示す)

10 上記反応で使用する出発化合物は公知化合物または公知化合物から容易に合成
できる化合物である。反応は、金属アルコキシド、金属水素化物、アルキルリチ
ウム、金属水酸化物、金属アミド、炭酸塩、アミン類その他の塩基（好ましくは
水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどの金属水素化物）の
存在下で好適な溶媒中（18-クラウン-6、THFなど）において行うこと
ができる。

以下、得られた化合物の8位の水酸基の保護基を除去してアルコール化合物を得て、これを適当な酸化剤で酸化することにより8位にオキソ基を有するケトン化合物を得、さらに8位のオキソ基をプロモメチレン基に変換することにより、A環化合物とカップリングさせることができるCD環化合物を得ることができる。

20 また、側鎖として-CH(CH₃)-R¹基（式中、R¹は1～3個の水酸基ま

たは保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示す)を有するCD環化合物は、例えば、以下の反応により合成することができる。



(式中、Halはハロゲン原子を示す)

上記反応で使用する出発化合物は公知化合物または公知化合物から容易に合成できる化合物である。反応は、金属アルコキシド、金属水素化物、アルキルリチウム、金属水酸化物、金属アミド、炭酸塩、アミン類その他の塩基(好ましくは、ナトリウムアミド、カリウムピストリメチルシリルアミド、ナトリウムピストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)などの金属アミド)の存在下で好適な溶媒中(THFなど)において行うことができる。以下、得られた化合物の8位の水酸基を上記と同様にプロモメチレン基に変換することにより、A環化合物とカップリングさせることができるCD環化合物を得ることができる。

あるいは、所望の側鎖を有する最終ビタミンD誘導体が入手可能な場合には、それらを使用してCD環化合物を得ることもできる。各種の側鎖を有する公知のビタミンD誘導体としては、例えば、特開昭61-267550、特開平6-72994、特開平6-256300、特表平4-503669、特表平4-504573などに記載のビタミンD誘導体を挙げることができる。即ち、このようなビタミンD誘導体の水酸基を保護基で保護した後、オゾンノリシス(オゾン分解)し、次いで、NaBH₄還元することにより8位に水酸基を有するアルコール化合物を得ることができる。これを適当な酸化剤で酸化することにより8位に

オキソ基を有するケトン化合物を得、さらに8位のオキソ基をプロモメチレン基に変換することにより所望の側鎖を有するCD環化合物を得ることができる。

A環化合物とCD環化合物のカップリング反応は、公知の常法により行うこと 5 ができる。即ち、各々上記方法で得られるA環部分との結合点にプロモエチレン 基を有するCD環化合物と、片方の末端に三重結合を有し他方の末端に二重結合 を有するA環化合物とを、パラジウム触媒（例えば、Pd₂(dba)₃および 10 トリフェニルfosfin（PPh₃とも略される））と一緒に、好適な溶媒中で反応させることでカップリングさせることができる。カップリング反応後、薄層クロマトグラフィーなどの常法により生成物を精製し、さらに水酸基の保護基 を除去することで目的とする3位にメチル基を有するビタミンD誘導体を得ること 15 ができる。

本発明の化合物は、製薬上許容しうる担体、賦型剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、香料、着色剤等とともに、適当な剤型に製剤化して用いるのが好ましく、そのよ 15 うな剤型としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤等が挙げられる。

本発明の化合物の投与経路は特に限定されず、経口投与でも非経口投与（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与など）でもよい。

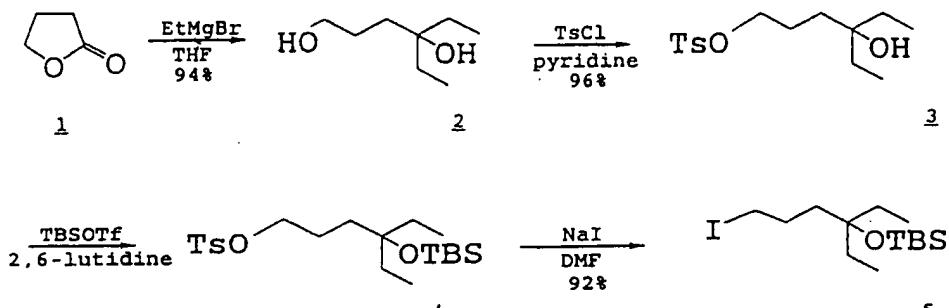
本発明の化合物の投与量は、対象疾患、患者の状態、体型、体质、年齢、性別、また投与経路、剤型等により適宜選択することができるが、一般に投与量の下限 20 として、成人1日当たり0.001μg～0.1μgの範囲、好ましくは0.01μg前後で、投与量の上限としては成人1日当たり100μg～10000μgの範囲、好ましくは200μg～1000μgの範囲内で選択でき、1日1～3回に分けて投与することができる。

25 (実施例)

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によ って限定されることはない。

(実施例1)：ビタミンD誘導体の側鎖部分に対応する化合物の合成

下記の反応スキームに従って化合物1から化合物5を合成した。



(1) 化合物 2 の合成

ターブチロラクトン 2. 58 g (3.0 mmol) の THF 溶液 (30 ml) をアルゴン下 -78 °C に冷却し、1.0 M のエチルマグネシウムプロミドの THF 溶液 90 ml (3 当量) を滴下し 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて過剰の試薬を潰し、少量の水を加えた後、エーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水、濾過、エバポレートし、シリカゲルカラム (酢酸エチルのみ) にて精製し、無色の油として化合物 2 を 4.10 g (94%) 得た。

¹H NMR (CDCl₃/TMS/400MHz) δ 0.87 (6H, t, J=7.3Hz), 1.50 (4H, q, J=7.3Hz), 1.5 (2H, m), 1.63 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=6.1Hz);

MS: 129 (M⁺-OH);

(2) 化合物 3 の合成

上記で得た化合物 2 (2.05 g; 1.4 mmol) をアルゴン下 0 °C でピリジン 10 ml に溶解し、TsCl (3.10 g; 1.2 当量) を加え、1 時間攪拌した後、反応液に水を加えてエーテルで抽出した。2 N の塩酸、ブラインで有機層を洗浄後、MgSO₄ で脱水、濾過、エバポレートし、シリカゲルカラム (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) にて精製し、無色の油として化合物 3 を 4.03 g (96%) 得た。

¹H NMR (CDCl₃/TMS/400MHz) δ 0.82 (6H, t, J=7.6Hz), 1.42 (4H, q, J=7.6Hz), 1.4 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.45 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=6.4Hz), 7.35 (2H, d, J=8.3Hz), 7.79 (2H, d, J=8.3Hz);

(3) 化合物 4 の合成

化合物3 (7. 78 g ; 2.6 mmol) を無水CH₂Cl₂ 30 mlに溶解し、アルゴン下0℃で攪拌しながら、2, 6-ルチジン (6 ml ; 2当量) 、TBSOTf (9 ml ; 1.5当量) を加え、1時間攪拌した。反応液をCH₂Cl₂で希釈し、水、ブラインで有機層を洗浄し、MgSO₄で脱水、濾過、エバボレートし、シリカゲルカラム (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3) にて精製し、化合物4を無色の油として10.8 g 得た。

¹H NMR (CDCl₃/TMS/400MHz) δ -0.02 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.76 (6H, t, J=7.3Hz), 0.80 (9H, s), 1.32-1.47 (2H+4H, m), 1.63 (2H, m), 2.43 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.4Hz), 7.32 (2H, d, J=7.9Hz), 7.77 (2H, d, J=7.9Hz) ;

10 MS: (M⁺-Et) 385

(4) 化合物5の合成

化合物4 (1.59 g ; 3.8 mmol) をDMF 15 mlに溶解し、アルゴン下NaI (2.85 g ; 5当量) を加え、室温で6時間攪拌した。水を加えてエーテルで抽出し、ブラインで洗浄した後、MgSO₄で脱水、濾過、エバボレートし、シリカゲルカラム (n-ペンタンのみ) にて精製し、化合物5を無色の油として1.30 g (92%) 得た。

¹H NMR (CDCl₃/TMS/400MHz) δ 0.07 (6H, s), 0.84 (6H, t, J=7.3Hz), 0.87 (9H, s), 1.46 (2H, quartet, J=7.3Hz), 1.48 (2H, quartet, J=7.3Hz), 1.51 (2H, m), 1.83 (2H, m), 3.18 (2H, t, J=7.0Hz)

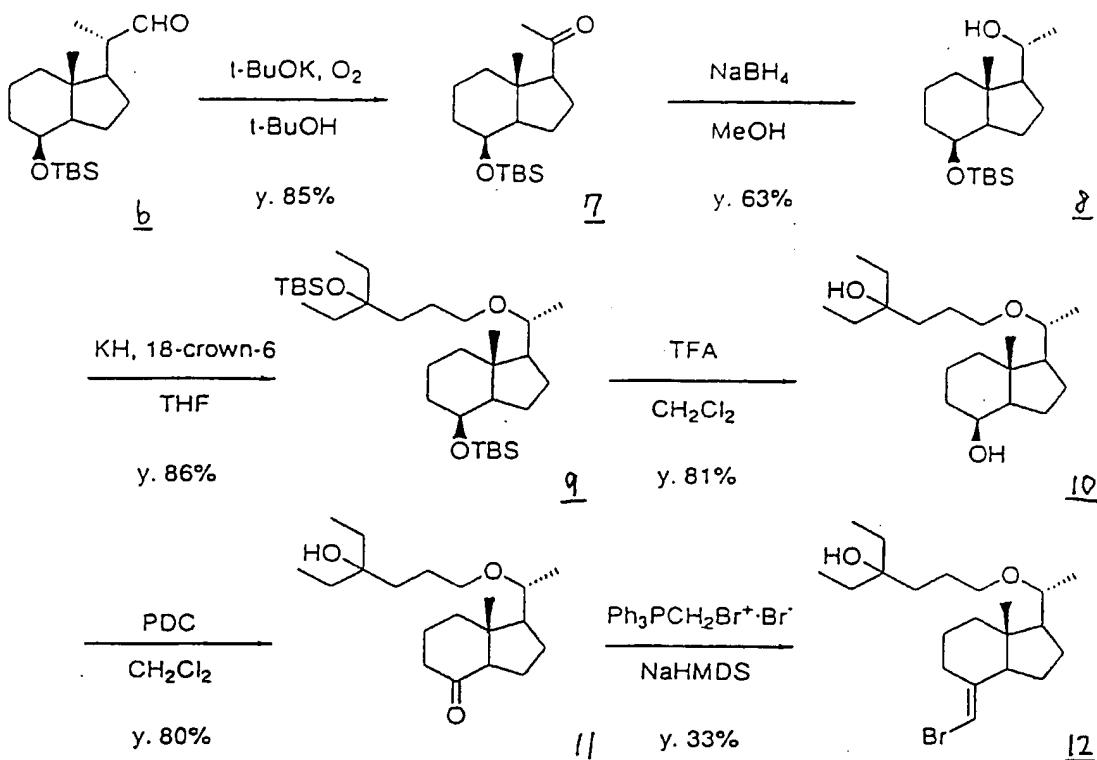
20 MS: 355 (M⁺-Me)

HRMS calcd. for C₁₃H₂₈OSiI (M⁺-Me) : 355.0954

found : 355.0953

(実施例2) 側鎖中に-O-基を有するCD環化合物の合成

下記の反応スキームに従って化合物6から化合物12を合成した。



(1) 化合物 7 の合成

アルデヒド化合物 6 (3. 44 g, 10. 6 mmol) を、 t-ブロトキシカリウム (6. 01 g, 5 当量) の t-ブロタノール (80 ml) 溶液に O_2 バブルしながら滴下した。20 分間 O_2 バブルした後、 Ar で 10 分間バブルし、水を加えてエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水、濾過、エバボレートし、シリカゲルカラム (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 8) にて精製し、化合物 7 を無色の油として 2. 79 g (85%) 得た。

1H NMR ($CDCl_3$ /TMS/400MHz) δ 0.00 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.87 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.47 (1H, t, $J=9.2Hz$), 4.03 (1H, m)

10 MS: 310 (M^+), 295 (M^+-Me), 253 (M^+-tBu)

HRMS calcd. for $C_{18}H_{34}O_2Si$: 310.2328

found : 310.2333

(2) 化合物 8 の合成

ケトン化合物 7 (1. 48 g, 4. 8 mmol) をメタノール (20 ml) に

溶解し、 NaBH_4 (900 mg、5当量) のメタノール溶液 (20 ml) に 0°Cで滴下し、室温で一晩放置した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水、濾過、エバポレートし、シリカゲルカラム (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、化合物8を無色の油として 945 mg (63%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3 /TMS/400MHz) δ -0.01 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.00 (3H, s), 1.12 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.74 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

MS: 312 (M^+) 297 ($M^+-\text{Me}$)

HRMS calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$: 312.2485

10 found : 312.2465

(3) 化合物9の合成

KH (30%) 200 mg (1.5当量) をTHF (5 ml) でカバーし、アルゴン下 18-クラウン-6-エーテル (698 mg; 1.2当量) を加え、化合物8 (688 mg; 2.2 mmol) を加えて 15 分間室温で攪拌した。実施例1で得たヨード化合物5 (1.30 g; 1.6当量) のTHF溶液 (5+1 ml) を滴下し、室温で一晩放置した。反応液を0°Cに冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水、濾過、エバポレートし、シリカゲルカラム (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 9.4) にて精製し、化合物9を無色の油として 1.03 g (86%) 得た。

20 ^1H NMR (CDCl_3 /TMS/400MHz) δ -0.01 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.06 (6H, s), 0.815 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.823 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.86 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.94 (3H, s), 1.04 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 3.12 (1H, m), 3.25 (1H, dq, $J=9.8, 6.1\text{Hz}$), 4.56 (1H, m), 4.00 (1H, m)

MS: 525 ($M^+-\text{Et}$)

25 HRMS calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{61}\text{O}_3\text{Si}_2$ ($M^+-\text{Et}$): 525.4159

found : 525.4155

(4) 化合物10の合成

CH_2Cl_2 (4 ml) 中の化合物9 (240mg, 0.44mmol) の溶液をトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) で攪拌しながら 0°Cで処理した。混合物を 45 分間攪拌し、水

で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ液を蒸発して残渣を得、それからシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：4）によって化合物10（116mg）を81%の収率で無色の油として分離した。

5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.871 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.874 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.95 (3H, s), 1.06 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.92 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 1.94 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.10 (1H, m), 3.16 (1H, dt, $J=8.9, 6.4\text{Hz}$), 3.28 (1H, dq, $J=9.8, 5.8\text{Hz}$), 3.57 (1H, dt, $J=8.9, 6.4\text{Hz}$), 4.10 (1H, m);

MS 308 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$;

10 HRMS calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2]$ ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$) 308.2715, found 308.2716.

(5) 化合物11の合成

CH₂Cl₂ (4ml) 中の化合物10 (164mg, 0.50mmol) および粉末4 Å モレキュラーシーブス (60mg) の攪拌混合物を室温でPDC (472mg, 1.25mmol) で処理した。この混合物をアルゴン下で室温で1時間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：6）によって分離し、対応するケトン化合物11 (130mg, 80%) を無色の油として得た。

15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.55 (3H, s), 0.777 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.781 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.83 (4H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=11.0, 7.3\text{Hz}$), 3.07 (1H, dt, $J=9.2, 6.2\text{Hz}$), 3.17 (1H, m), 3.49 (1H, dt, $J=9.2, 6.2\text{Hz}$);

20 MS 306 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$;

HRMS calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2]$ 306.2559, found 306.2559;

FTIR(neat) 3750, 2968, 2880, 1776, 1714, 1458, 1373, 1336, 1217, 1169 cm^{-1} ;

(6) 化合物12の合成

25 THF (4ml) 中の（プロモメチル）トリフェニルホスホニウムプロミド (719mg, 1.65mmol) の攪拌懸濁液をアルゴン下で-60°CでNaHMDS (THF中1.0M, 1.6ml, 1.6mmol) で処理した。-60°Cで1時間攪拌した後、THF (2ml) 中の化合物11 (107mg, 0.33mmol) の溶液を混合物に添加した。得られた溶液を-60°Cで70分間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。少量の

水を添加して反応を停止した。酢酸エチルで抽出した後、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:5）によって精製し、所望のオレフィン化合物12（44mg）を33%の収率で淡黄色の油として得た。これを以下の実

5 施例3において、CD環化合物として用いた。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.57 (3H, s), 0.84 (3H, t, J=7.6Hz), 0.85 (3H, t, J=7.3Hz), 1.09 (3H, d, J=5.8Hz), 1.46 (4H, m), 2.00 (1H, ddd, J=12.2, 6.7, 1.5Hz), 2.16 (1H, m), 2.88 (1H, m), 3.22 (1H, dt, J=8.9, 6.1Hz), 3.27 (1H, dq, J=10.1, 5.8Hz), 3.56 (1H, dt, J=8.9, 6.1Hz), 5.63 (1H, t, J=1.5Hz);

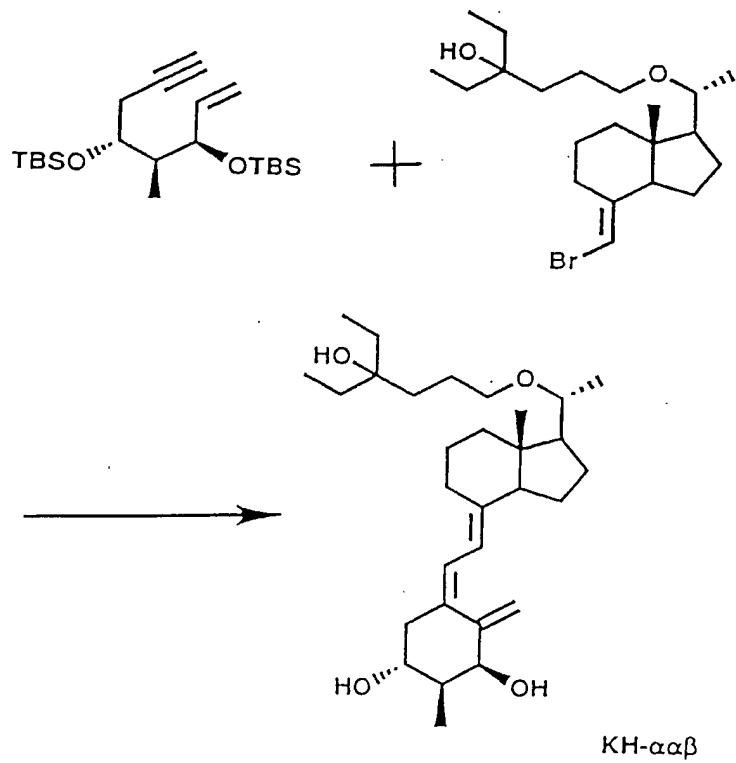
10 MS 371 [M-Et]⁺;

HRMS calcd. for [C₁₉H₃₂O₂,⁷⁹Br-Et] 371.1586, found 371.1585;

FTIR(neat) 3447, 2964, 2876, 2363, 1456, 1371, 1336, 1130, 1105, 949cm⁻¹;

（実施例3）2位にメチル基を有し22位が—O—である各種ビタミンD誘導体

15 の合成

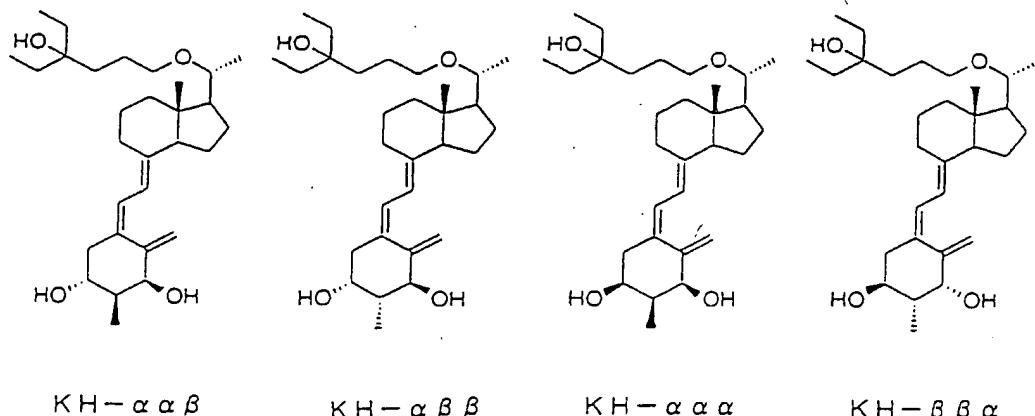


実施例2で得たCD環化合物(25mg; 0.062mmol)、A環化合物(K. Konno他、Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(1998), P. 151-156、またはT. Fujishima他、Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(1998), P. 2145-2148に記載; 30mg; 1.25当量)、(dba)₃Pd₂·CHCl₃(6mg; 0.1当量)、PPh₃(15mg; 0.9当量)をトルエン(1ml)とトリエチルアミン(1ml)中に130℃にて6時間還流した。反応液をエバポレートし、シリカゲルプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(メルク5744)20×20(1枚)にのせ、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3にて展開、分離し、TBS保護体化合物18.6mg(43%)を無色油として得た。

上記保護体化合物18.6mg(0.026mmol)をメタノール(2ml)に溶解し、CSA(6mg; 1当量)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(メルク5744)20×20(1枚)にのせ、酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3にて展開、分離し、最終ビタミンD誘導体(KH- $\alpha\alpha\beta$)1.7mg(14%)を無色油として得た。

1位、2位、3位の置換基の立体配置が異なる誘導体(KH- $\alpha\beta\beta$ 、KH- $\alpha\alpha\alpha$ およびKH- $\beta\beta\alpha$)も、所望の立体配置を有するA環化合物を用いて上記と同様の方法で合成した。

実施例3で合成した4種の誘導体の構造と物性データを以下に示す。



(KH- α α β のデータ)

5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.55 (3H, s), 0.848 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.853 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.46 (4H, m), 1.91 (1H, ddq, $J=3.4, 7.3, 6.4\text{Hz}$), 2.01 (1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 2.14 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 2.23 (1H, dd, $J=13.4, 7.9\text{Hz}$), 2.67 (1H, dd, $J=13.4, 4.6\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=12.5, 4.0\text{Hz}$), 3.22 (1H, dt, $J=8.9, 5.8\text{Hz}$), 3.26 (1H, dq, $J=9.8, 6.4\text{Hz}$), 3.57 (1H, dt, $J=8.9, 6.1\text{Hz}$), 3.84 (1H, m), 4.29 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 5.99 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$) ;
10 MS 474 [M] $^+$, 456 [M- H_2O] $^+$, 438 [M- $2\text{H}_2\text{O}$] $^+$, 420 [M- $3\text{H}_2\text{O}$] $^+$;
15 HRMS calcd. for $[\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4]$ 474.3709, found 474.3718;
20 FTIR (neat) 3387, 2964, 2876, 1454, 1373, 1332, 1103, 949 cm^{-1} ;
25 $[\alpha]_D^{22} + 253$ ($c=0.00316$, EtOH);
30 UV(EtOH) λ_{max} 265 nm, λ_{min} 226 nm.

(KH- α β β のデータ)

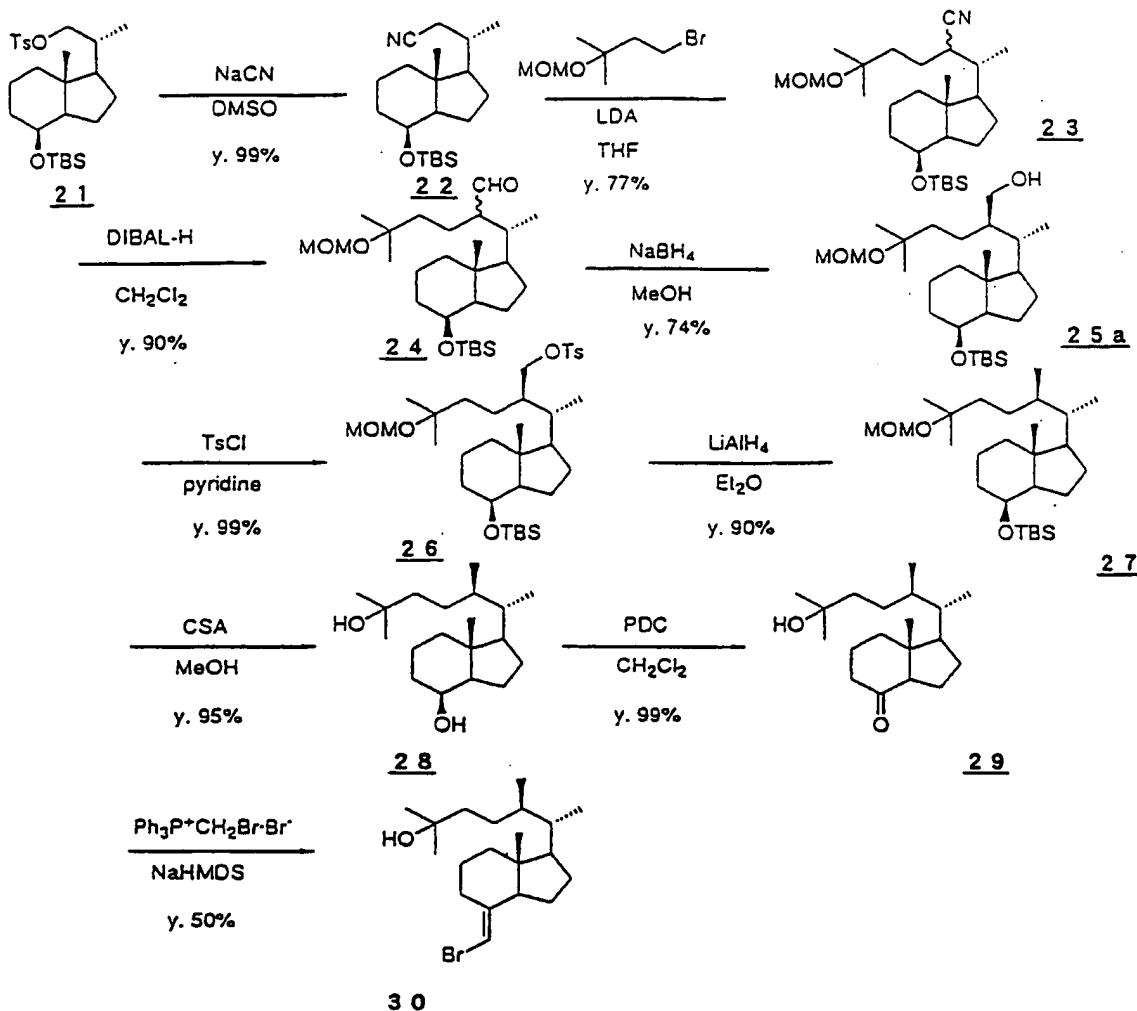
35 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.56 (3H, s), 0.848 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.853 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 1.15 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46 (4H, m), 1.79 (1H, ddq, $J=2.6, 9.2, 7.0\text{Hz}$), 2.00 (1H, t, $J=9.9\text{Hz}$), 2.16 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 2.42 (1H, dd, $J=13.4, 5.2\text{Hz}$), 2.52 (1H, dd, $J=13.4\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=12.2, 4.0\text{Hz}$), 3.22 (1H, dt, $J=8.9, 5.6\text{Hz}$), 3.27 (1H, dq, $J=9.8, 6.1\text{Hz}$), 3.56 (1H, dt, $J=8.9, 6.1\text{Hz}$), 4.00 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 5.37 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 6.01 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$) ;
40 MS 474 [M] $^+$, 456 [M- H_2O] $^+$, 438 [M- $2\text{H}_2\text{O}$] $^+$, 420 [M- $3\text{H}_2\text{O}$] $^+$;
45 HRMS calcd. for $[\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4]$ 474.3709, found 474.3710;
50 FTIR (neat) 3406, 2963, 2930, 2876, 2235, 1639, 1456, 1373, 1332, 1217, 1105, 993, 949 cm^{-1} ;
55 $[\alpha]_D^{24} + 434$ ($c=0.00115$, EtOH);
60 UV(EtOH) λ_{max} 263 nm, λ_{min} 227 nm.

(KH- α α α のデータ)

65 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.55 (3H, s), 0.849 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.855 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$),

3Hz), 1.09 (3H, d, J=5.8Hz), 1.22 (3H, d, J=7.3Hz), 1.47 (4H, m), 1.92 (1H, t, q, J=2.7, 7.3Hz), 2.01 (1H, t, J=9.5Hz), 2.16 (1H, d, J=8.9Hz), 2.50 (1H, d, J=13.7Hz), 2.58 (1H, dd, J=13.7, 4.0Hz), 2.86 (1H, dd, J=12.5, 4.0Hz), 3.22 (1H, dt, J=8.9, 5.8Hz), 3.27 (1H, dq, J=9.8, 5.8Hz), 3.56 (1H, dt, J=8.9, 6.4Hz), 3.91 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=2.1Hz), 5.23 (1H, d, J=1.8Hz), 6.01 (1H, d, J=11.3Hz), 6.48 (1H, d, J=11.3Hz);
 MS 474 [M]⁺, 456 [M-H₂O]⁺, 438 [M-2H₂O]⁺, 420 [M-3H₂O]⁺;
 HRMS calcd. for [C₃₀H₅₀O₄] 474.3709, found 474.3711;
 FTIR (neat) 3383, 2964, 2876, 2365, 2239, 1736, 1649, 1456, 1373, 1334,
 10 1271, 1217, 1062, 1030, 970, 949 cm⁻¹;
 [α]_D²² +534 (c=0.00187, EtOH);
 UV(EtOH) λ_{max} 265 nm, λ_{min} 226 nm.
 (KH-β β αのデータ)
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.56 (3H, s), 0.848 (3H, t, J=7.6Hz), 0.853 (3H, t, J=7.6Hz), 1.09 (3H, d, J=6.1Hz), 1.10 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.46 (4H, m), 1.86 (1H, ddq, J=3.4, 8.2, 7.3Hz), 2.00 (1H, t, J = 9.1Hz), 2.15 (1H, d, J = 12.4Hz), 2.24 (1H, dd, J=13.4, 8.2Hz), 2.67 (1H, dd, J=13.4, 4.3Hz), 2.83 (1H, dd, J=12.2, 4.0Hz), 3.22 (1H, dt, J=8.5, 6.1Hz), 3.27 (1H, dq, J=9.8, 5.8Hz), 3.56 (1H, dt, J=8.5, 6.1Hz), 3.82 (1H, dt, J=8.2, 4.3 Hz), 4.27 (1H, m), 5.01 (1H, d, J=2.1Hz), 5.27 (1H, d, J=1.8Hz), 6.00 (1H, d, J=11.3Hz), 6.40 (1H, d, J=11.3Hz);
 MS 474 [M]⁺, 456 [M-H₂O]⁺, 438 [M-2H₂O]⁺;
 HRMS calcd. for [C₃₀H₅₀O₄] 474.3709, found 474.3711;
 FTIR(neat) 3406, 2964, 2876, 1649, 1454, 1371, 1332, 1103, 972, 949 cm⁻¹;
 [α]_D²¹ +114 (c=0.00262, EtOH);
 UV(EtOH) λ_{max} 264 nm, λ_{min} 226nm.

(実施例4) 側鎖中に-CH₂CH₃基を有するCD環化合物の合成
 下記の反応スキームに従って化合物21から化合物30を合成した。



(1) 化合物 21 から化合物 22 の合成

化合物 21 (1.70g, 3.54mmol) を DMSO (30ml) に溶かし、NaCN (0.37g, 2eq, 7.08mmol) を加え、90℃で4時間攪拌した。溶液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

5 パボレートした後、カラムで精製し (SiO₂, 5% 酢酸エチル-ヘキサン)、無色の油として化合物 22 を得た (1.12g; 98.6%)。

IR 2932, 2858, 2251, 1462, 1253, 1167, 1084, 1022, 837, 810, 775

[\alpha]_D = +21.1 (C=3.0, CHCl₃)

MS 335 (M⁺) 320 (M⁺-Me) 278 (M⁺-t-Bu)

10 HRMS C₂₀H₃₇NOSi Calcd. 335.2644 Found 335.2652

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.06 (d, 3H, J=6.7), 2.38 (d, 1H, J=6.7, 16.8), 2.45 (dd, 1H, J=4.0, 6.7), 4.00 (m, 1H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

5 -5.29 (q) -4.93 (q) 13.92 (q) 17.44 (t) 17.92 (s) 19.49 (q) 22.66 (t) 23.94 (t)
25.70 (qX3) 26.93 (t) 31.73 (d) 34.05 (t) 40.13 (t) 41.87 (s) 52.70 (d) 54.95
(d) 69.15 (d) 118.89 (s)

(2) 化合物22から化合物23の合成

0℃でジイソプロピルアミン (0.92ml, 2eq, 6.56mmol) のTHF溶液5mlにn
10 -ブチルリチウム (1.54M) 4.26ml (2eq, 6.56mmol) を加え、0.5時間攪拌した。-
78℃で化合物22 (1.10g, 3.28mmol) のTHF溶液7mlを加え、0.5時間
攪拌した。MOMOC(CH₃)₂CH₂CH₂Br (1.38g, 2eq, 6.56mmol) のTHF溶液10mlを加え、1時間攪拌し、0℃で1時間攪拌した。飽和塩化アン
モニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。エバボレートした後、カラムで精製し(SiO₂, 5%酢酸エチル-ヘキ
サン)、化合物23を無色の油として得た (1.17g; 77%)。

IR 3021, 2934, 2251, 1472, 1387, 1215, 926, 837, 760

MS 465 (M⁺) 450 (M⁺-Me) 408 (M⁺-t-Bu)

HRMS C₂₇H₅₁O₃Nsi Calcd. 465.3638 Found 465.3637

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.00 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 15/6H), 0.93 (s, 3/6H), 0.98 (d,
15/6H, J=6.4), 1.03 (d, 3/6H, J=7.0), 2.72 (m, 3/6H), 2.89 (ddd, 15/6, J=3.4, 5.5,
8.9), 3.36 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.69 (s, 2H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

25 -5.27 (q) -4.90 (q) 13.94 (q) 14.31 (q) 17.51 (t) 17.93 (s) 22.66 (t) 25.
58 (t) 25.72 (qX3) 25.91 (q) 26.47 (q) 27.19 (t) 34.09 (t) 36.41 (d) 36.63
(d) 40.03 (t) 40.29 (t) 41.93 (s) 52.77 (d) 54.29 (d) 55.19 (q) 69.25 (d)
75.58 (s) 91.07 (t) 121.36 (s) (Main)
-5.27 (q) -4.90 (q) 13.99 (q) 14.47 (q) 16.98 (t) 17.93 (s) 20.65 (t) 25.

58(t) 26.04(q) 26.13(q) 26.31(q) 26.52(t) 34.24(t) 36.12(d) 36.15
(d) 39.69(t) 40.03(t) 42.15(s) 52.17(d) 54.39(d) 55.07(q) 69.08(d) 75.
58(s) 90.99(t) 122, 71(s) (Minor)

(3) 化合物23から化合物24の合成

5 -10℃で化合物23(940mg; 2.02mmol)のCH₂Cl₂溶液15mlにDIBA
L(0.95M)2.34ml(1.1eq, 2.22mmol)を加え、1時間攪拌した。4%HCl溶液を
加え、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。
エバポレートした後、カラムで精製し(SiO₂, 8%酢酸エチル-ヘキサン)、化合
物24を無色の油として得た(846mg, 89.5%)。

10 IR 3157, 2934, 1794, 1717, 1472, 1253, 1036, 909, 733

MS 468(M⁺) 453(M⁺-Me)

HRMS C₂₇H₅₂O₄Si Calcd. 468.3634 Found 468.3626

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃/TMS)

0.00(s, 3H), 0.01(s, 3H), 0.72(d, 3/6H, J=-7.0), 0.89(s, 9H), 0.90(d, 15/6H, J=6.7), 0.96(s, 15/6H), 1.00(s, 3/6H), 2.46(m, 1/6H), 2.59(m, 5/6), 3.36(s, 3H), 4.00(m, 1H), 4.69(s, 2H), 9.26(s, 1/6H), 9.81(s, 5/6H)

¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

-5.26(q) -4.88(q) 14.23(q) 14.35(q) 17.61(t) 17.95(s) 21.71(t) 22.
78(t) 25.73(qx3) 26.13(q) 26.28(q) 27.17(t) 34.27(t) 36.27(d) 39.88(t)

20 40.59(t) 42.54(s) 52.85(d) 53.90(d) 54.37(d) 55.11(q) 69.30(d) 76.01(s)
91.02(t) 206.63(d) (Main)

-5.26(q) -4.88(q) 14.30(q) 14.69(q) 16.96(t) 17.95(s) 21.14(t) 22.90(t)
26.04(q) 26.18(q) 26.47(q) 26.97(t) 34.38(t) 36.01(d) 39.98(t) 40.18(t)
42.25(s) 52.65(d) 52.79(d) 52.99(d) 54.99(q) 69.37(d) 76.06(s) 90.93(t)

25 205.33(d) (Minor)

(4) 化合物24から化合物25aの合成

化合物24(810mg; 1.73mmol)をメタノール10mlに溶かし、NaBH₄134mg
(2eq, 3.46mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、
ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレートした後、カラム

で精製し(SiO₂, 10%酢酸エチル-ヘキサン)、無色の油として化合物25a (603mg; 74.2%) とその異性体である化合物25b (110mg; 13.5%)を得た。

化合物25a

IR 3574, 3538, 3406, 3158, 2934, 1381, 1253, 1093, 909, 733

5 [α]_D = +17.50 (C=0.92, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

-0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.73 (d, 3H, J=7.0), 0.88 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.22 (s, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H, J=8.2, 10.7), 3.76 (dd, 1H, J=3.7, 10.7), 3.99 (m, 1H), 4.71 (q, 2H, J=7.3)

10 ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

-5.26 (q) -4.88 (q) 13.58 (q) 13.78 (q) 17.63 (t) 17.97 (s) 22.90 (t) 24.35 (t) 25.75 (qX3) 26.18 (q) 26.47 (q) 27.46 (t) 34.43 (t) 35.83 (t) 39.83 (t) 40.30 (t) 42.37 (s) 43.17 (d) 53.09 (d) 53.55 (d) 54.14 (q) 63.60 (t) 69.42 (d) 76.52 (s) 91.02 (t)

15 化合物25b

IR 3634, 3453, 2932, 2859, 1468, 1381, 1038, 922, 872, 837

[α]_D = +20.18 (C=1.11, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.75 (d, 3H, J=7.0), 0.89 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.94 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H, J=7.9, 10.7), 3.62 (dd, 1H, J=4.9, 10.7), 4.00 (m, 1H), 4.72 (q, 2H, J=7.3)

(5) 化合物25aから化合物26の合成

化合物25a (780mg; 1.66mmol)をピリジン 10ml に溶かし、TSC1 (475mg; 1.5eq)を加え、一晩攪拌した。4%塩酸溶液にあけ、酢酸エチルで抽出し、

25 ブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバボレートした後、カラムで精製し(SiO₂, 10%酢酸エチル-ヘキサン)、無色の油として化合物26を得た (1.20mg, 98.5%)。

IR 2932, 1531, 1468, 1176, 1096, 1038, 910, 733

[α]_D = +3.53 (C=0.85, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

-0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.67 (d, 3H, J=7.0), 0.86 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.18 (s, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, J=8.9), 3.95 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, J=3.7, 9.2), 4.67 (s, 2H), 7.34 (d, 2H, J=7.9), 7.79 (d, 2H, J=7.9)

5 ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

-5.31 (q) -4.92 (q) 13.17 (q) 13.63 (q) 17.54 (t) 17.92 (s) 21.52 (q) 22.73 (t) 23.98 (t) 25.72 (qx3) 26.15 (q) 27.55 (t) 34.26 (t) 35.06 (d) 39.38 (t) 39.69 (d) 39.94 (t) 42.15 (s) 52.92 (d) 53.38 (d) 55.09 (q) 69.26 (d) 71.78 (t) 76.03 (s) 90.97 (t) 128.09 (d) 129.77 (d) 133.16 (s) 144.

10 61 (s)

(6) 化合物26から化合物27の合成

化合物26 (420mg; 0.67mmol)を無水ジエチルエーテル (10ml)に溶かし、LiAlH₄ 250mg (10eq)を加え、一晩攪拌した。SiO₂上で濾過し、ジエチルエーテルで洗い、エバボレートした後、カラムで精製し (SiO₂, 5%酢酸エチル-ヘキサン)、無色の油として化合物27 (271mg; 89.1%)と化合物25a (30mg; 9.5%)を得た。

IR 2934, 1381, 1253, 1165, 1096, 1038, 911, 733

MS 439 (M⁺-Me) 393 (M⁺-OCH₂OCH₃)

HRMS (M⁺-Me) C₂₆H₅₁O₃Si Calcd. 439.3608 Found 439.3611

20 [α]_D = +17.92 (C=1.54, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.68 (d, 3H, J=6.7), 0.74 (d, 3H, J=7.0), 0.89 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 3.37 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.71 (s, 2H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

25 -5.26 (q) -4.88 (q) 12.04 (q) 13.72 (q) 13.80 (q) 17.68 (t) 17.97 (s) 22.89 (t) 25.75 (qX3) 26.27 (q) 26.40 (q) 27.55 (t) 29.85 (t) 34.48 (t) 34.67 (d) 38.05 (d) 39.96 (t) 40.30 (t) 42.23 (s) 53.18 (d) 53.59 (d) 55.06 (q) 69.52 (d) 76.40 (s) 91.00 (t)

(7) 化合物27から化合物28の合成

化合物27 (300mg; 0.66mmol) を無水メタノール5mlに溶かし、CSA (10-Camphorsulfonic acid) 306mg(2eq)を加え48時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。エバポレートした後、カラムで精製し(SiO₂, 20%酢酸エチル-ヘキサン)、無色の針状結晶として化合物28を得た (185mg; 94.7%)。

融点: 139-141°C (酢酸エチルから再結晶)

IR 3339, 2923, 1456, 1375, 1266, 1161, 1113, 1069, 1034, 987, 906, 729

MS 278 (M⁺-H₂O) 260 (M⁺-2H₂O) 245 (M⁺-2H₂O-t-Bu)

HRMS (M⁺-H₂O) C₁₉H₃₄O Calcd. 278.2610 Found 278.2611

10 [α]_D = +36.70 (C=0.91, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.69 (d, 3H, J=6.7), 0.76 (d, 3H, J=6.7), 0.93 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.18-1.82 (m,), 1.96 (m, 1H), 4.08 (m, 1H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

15 11.99 (q) 13.46 (q) 13.73 (q) 17.42 (t) 22.30 (t) 27.34 (t) 29.12 (q) 29.26 (q) 30.23 (t) 33.58 (t) 34.67 (d) 38.00 (d) 39.96 (t) 41.93 (s) 42.11 (t) 52.70 (d) 53.44 (d) 69.44 (d) 71.08 (s)

(8) 化合物28から化合物29の合成

化合物28 (205mg; 0.69mmol) を無水CH₂Cl₂ (10ml) に溶かし、PDC 20 1.04g(4eq)を加え、4時間攪拌した。SiO₂上で濾過し、ジエチルエーテルで洗い、エバポレートした後、カラムで精製し(SiO₂, 5%酢酸エチル-ヘキサン)、無色の油として化合物29 (200mg; 98.6%)を得た。

IR 3158, 2967, 2878, 1705, 1469, 1385, 1219, 1098, 908, 740

MS 294 (M⁺) 276 (M⁺-H₂O) 261 (M⁺-Me-H₂O)

25 HRMS C₁₉H₃₄O₂ Calcd. 294.2559 Found 294.2555

[α]_D = -7.91 (C=1.77, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.63 (s, 3H), 0.73 (d, 3H, J=6.7), 0.81 (d, 3H, J=7.0), 1.22 (s, 6H), 2.23 (m, 2H), 2.46 (dd, 1H, J=7.6, 11.3)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

12.01 (q) 12.33 (q) 13.78 (q) 18.82 (t) 23.93 (t) 27.60 (t) 29.10 (q) 29.25 (q)
 30.06 (t) 34.99 (d) 38.20 (d) 38.58 (t) 40.88 (t) 42.01 (t) 49.90 (s) 53.57 (d)
 62.02 (d) 70.99 (s) 212.23 (s)

5 (9) 化合物29から化合物30の合成

-60°CでPh₃P (CH₂Br) Br (1.55g, 3.55mmol, 5eq)のTHF溶液5mlにNaN(TMS)₂ (1M) (4.8eq) 3.41mlを加え、1時間攪拌した。化合物29 (210mg; 0.71mmol)のTHF溶液5ml加え室温で1時間攪拌した。SiO₂上で濾過し、エバポレートした後、カラムで精製し(SiO₂, 10%酢酸エチル-ヘキサン)、無色の油として化合物30 (132mg; 50.1%)を得た。

IR 3381, 2964, 2872, 1632, 1466, 1377, 1088

[\alpha]_D = +87.41 (C=0.54, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

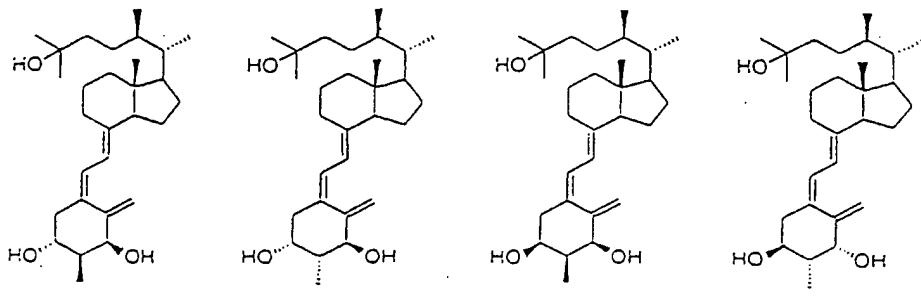
0.55 (s, 3H), 0.71 (d, 3H, J=6.4), 0.78 (d, 3H, J=6.7), 1.21 (s, 6H), 1.21-2.20 (m,), 2.87 (m, 1H), 5.65 (s, 1H)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CDCl₃)

11.73 (q) 12.06 (q) 13.82 (q) 21.83 (t) 22.48 (t) 27.67 (t) 29.14 (q) 29.25 (q)
 30.17 (t) 31.00 (t) 34.98 (d) 38.70 (d) 39.48 (t) 42.08 (t) 45.53 (s) 52.72 (d)
 55.93 (d) 71.08 (s) 97.46 (d) 145.17 (s)

20 (実施例5) 2位にメチル基を有し2位が-CH(CH₃)-である各種ビタミンD誘導体の合成 (化合物30からSY- $\alpha\alpha\beta$ 、SY- $\alpha\beta\beta$ 、SY- $\alpha\alpha\alpha$ およびSY- $\beta\beta\alpha$ の合成)

実施例5で合成した化合物の構造を下記に示す。



SY- $\alpha\alpha\beta$

SY- $\alpha\beta\beta$

SY- $\alpha\alpha\alpha$

SY- $\beta\beta\alpha$

以下に示す量の所定の立体配置を有するA環化合物と化合物30(1.5eq)をトルエン1.5mlに溶かし、(dba)₃pd. CHCl₃(0.1eq), TPP(1eq)とトリエチルアミン1mlを加え、10分間攪拌した。120℃で6時間還流した。反応液をエバボレートした後、p-TLCで精製し(SiO₂, 10%酢酸エチル-ヘキサン)、これにメタノール(1.5ml)と CSA(1eq)を加え、2日間攪拌した。反応液をエバボレートした後、p-TLCで精製し(SiO₂, 50%酢酸エチル-ヘキサン)、無色の油を得た。

5 (表1)

A環	化合物30	“pd”	TPP	生成物の種類と収量
15mg	22mg	4mg	9mg	SY- $\alpha\alpha\beta$ 5.4mg(30.4%)
13mg	19mg	3.3mg	8mg	SY- $\alpha\alpha\alpha$ 4.6mg(30.5%)
13mg	19mg	3.3mg	8mg	SY- $\alpha\beta\beta$ 3.4mg(22.5%)
12mg	17mg	3mg	8mg	SY- $\beta\beta\alpha$ 6.5mg(46.0%)

合成した化合物の物性データを下記に示す。

HPLC(recycle) YMC-Pack ODS SH-342-5 S-5u 120A

AA12S05-1520WT 150 X 20mm ID

10 85%MeCN/H₂O

(SY- $\alpha\alpha\beta$ のデータ)

UV λ_{max} 265nm λ_{min} 228nm $A_{228}/A_{265} = 0.66$

MS 444(M⁺) 426(M⁺-H₂O) 408(M⁺-2H₂O) 393(M⁺-2H₂O-Me) 375(M⁺-3H₂O-Me)

HRMS C₂₉H₄₈O₃ Calcd. 444.3603 Found 444.3603

15 $[\alpha]_D = +10.00$ (C=0.11, CHCl₃)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃/TMS)

0.53(s, 3H), 0.71(d, 3H, J=5.8), 0.78(d, 3H, J=6.7), 1.08(d, 3H, J=7.0), 1.21(s, 6H), 2.23(dd, 1H, J=7.9, 13.1), 2.67(dd, 1H, J=4.0, 13.1), 2.83(m, 1H), 3.85(m, 1H), 4.31(m, 1H), 5.01(d, 1H, J=1.5), 5.28(d, 1H, J=1.5), 6.02(d, 1H, J=11.3),

20 6.39(d, 1H, J=11.3)

(SY- $\alpha\alpha\alpha$ のデータ)

UV λ_{max} 264nm λ_{min} 228nm $A_{228}/A_{264} = 0.62$

MS 444(M⁺) 426(M⁺-H₂O) 408(M⁺-2H₂O) 393(M⁺-2H₂O-Me)

HRMS C₂₉H₄₈O₃ Calcd. 444.3603 Found 444.3603

[α]_D = +86.84 (C=0.04, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.53 (s, 3H), 0.71 (d, 3H, J=5.8), 0.78 (d, 3H, J=6.7), 1.21 (s, 6H), 2.49 (d, 1H, J=13.7), 2.58 (dd, 1H, J=4.0, 13.7), 2.83 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.98 (d, 1H, J=1.8), 5.23 (d, 1H, J=1.8), 6.04 (d, 1H, J=11.0), 6.48 (d, 1H, J=11.0)

(SY- $\alpha\beta\beta$ のデータ)

UV λ_{max} 263nm λ_{min} 227nm $A_{228}/A_{264} = 0.56$

MS 444 (M⁺) 426 (M⁺-H₂O) 408 (M⁺-2H₂O) 393 (M⁺-2H₂O-Me) 375 (M⁺-3H₂O-Me)

10 HRMS C₂₉H₄₈O₃ Calcd. 444.3603 Found 444.3606

[α]_D = -79.13 (C=0.115, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.54 (s, 3H), 0.71 (d, 3H, J=6.1), 0.78 (d, 3H, J=6.7), 1.15 (d, 3H, J=6.7), 1.21 (s, 6H), 2.42 (dd, 1H, J=4.9, 13.7), 2.52 (d, 1H, J=13.7), 2.83 (m, 1H), 4.03 (m, 2H),

15 5.02 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.04 (d, 1H, J=11.0), 6.35 (d, 1H, J=11.0)

(SY- $\beta\beta\alpha$ のデータ)

UV λ_{max} 265nm λ_{min} 226nm $A_{220}/A_{265} = 0.66$

MS 444 (M⁺) 426 (M⁺-H₂O) 408 (M⁺-2H₂O) 393 (M⁺-2H₂O-Me) 375 (M⁺-3H₂O-Me)

HRMS C₂₉H₄₈O₃ Calcd. 444.3603 Found 444.3606

20 [α]_D = -56.52 (C=0.23, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS)

0.54 (s, 3H), 0.71 (d, 3H, J=5.8), 0.78 (d, 3H, J=6.7), 1.11 (d, 3H, J=6.7), 1.21 (s, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H, J=4.0, 13.1), 2.82 (dd, 1H, J=4.0, 12.5), 3.82 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 5.02 (d, 1H, J=1.5), 5.28 (d, 1H, J=1.5), 6.02 (d, 1H, J=11.3),

25 6.39 (d, 1H, J=11.3)

(試験例1) ビタミンD受容体 (VDR)への結合試験

ウシ胸腺1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃受容体を Yamasa Biochemical (Choshi, Chiba, Japan) から購入し、0.3MのKC1および5mMのジチオトレイトールを含む0.05Mのリン酸緩衝液 (pH 7.4) に使用直前に溶解し

た。受容体溶液（500 μ l、0.23 mg タンパク質）を各種濃度の 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ またはその誘導体（本発明化合物：以下に示す）のエタノール溶液（50 μ l）と25°Cで60分間プレインキュベートした。次いで、受容体混合物に [³H]-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃を0.5 nMになるように加え、4°Cで一晩放置した。デキストラン被覆カルコールで4°Cで30分間処理することによって結合および遊離した [³H]-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃を分離し、3000 rpmで10分間遠心した。上清（500 μ l）をACS-II (9.5 ml) (Amersham, England) と混合し、放射活性を測定した。

10 本発明化合物の結合性を 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃の結合性を100とした場合の比率で求めた。なお、試験した化合物は実施例で合成した8種のビタミンD誘導体である。得られた結果を以下に示す。

(表2)

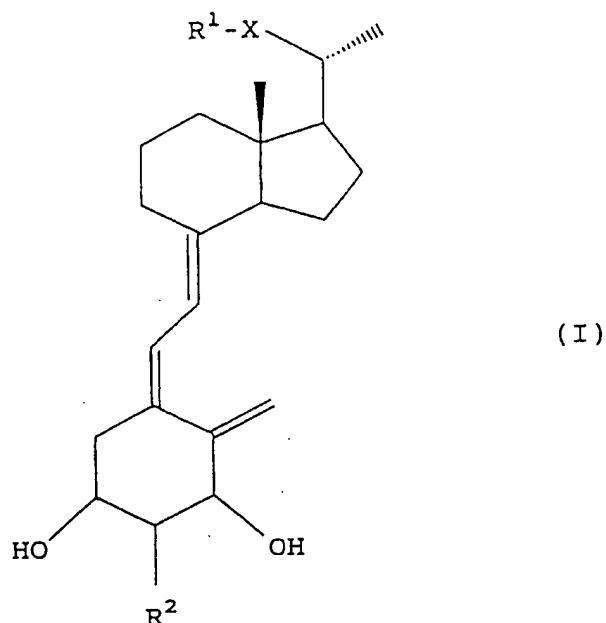
化合物	結合性
SY- $\alpha\alpha\beta$	200
SY- $\alpha\alpha\alpha$	50
SY- $\alpha\beta\beta$	200
SY- $\beta\beta\alpha$	3
KH- $\alpha\alpha\beta$	100
KH- $\alpha\alpha\alpha$	<0.1
KH- $\alpha\beta\beta$	2.5
<u>KH-$\beta\beta\alpha$</u>	<u><0.1</u>

産業上の利用の可能性

本発明の一般式 (I) で表されるビタミンD誘導体は新規化合物であり、医薬として有用である可能性がある。また、本発明の化合物は、活性型ビタミンD₃（即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃）の代謝の研究において有用な試薬となりうる可能性がある。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



(式中、Xは—O—または—CH(CH₃)—を示し、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、R²は低級アルキル基を示す)

5 で表されるビタミンD誘導体。

2. R²がメチル基である、請求項1に記載のビタミンD誘導体。

3. Xが—CH(CH₃)—であり、22位の立体配置がR配置である、請求項1または2に記載のビタミンD誘導体。

10 4. Xが—O—である、請求項1または2に記載のビタミンD誘導体。

5. R¹が1個の水酸基または保護された水酸基で置換されている炭素数1～15の飽和の脂肪族炭化水素基を示す、請求項1から4の何れか1項に記載のビタミンD誘導体。

6. R¹が4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基または3-ヒドロキシ-3-15 メチルブチル基である、請求項1から5の何れか1項に記載のビタミンD誘導

体。

7. (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 2-メチル-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール;

5 (5Z, 7E) - (1S, 2R, 3R, 20R) - 2-メチル-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレ

10 クスタトリエン-1, 3, 25-トリオール;

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3S, 20R) - 2-メチル-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレ

15 クスタトリエン-1, 3, 25-トリオール;

(5Z, 7E) - (1R, 2R, 3S, 20R) - 2-メチル-22-オキサ-24, 26, 27-トリホモ-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレ

20 クスタトリエン-1, 3, 25-トリオール;

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20S, 22R) - 2, 22-ジメチ

25 ル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25

-トリオール;

(5Z, 7E) - (1S, 2R, 3R, 20S, 22R) - 2, 22-ジメチ

20 ル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25

-トリオール; および

(5Z, 7E) - (1R, 2R, 3S, 20S, 22R) - 2, 22-ジメチ

25 ル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-1, 3, 25

-トリオール;

から成る群から選択される化合物である、請求項1記載のビタミンD誘導体。

8. 請求項1から7の何れか1項に記載のビタミンD誘導体を有効成分として含む医薬組成物。

9. カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤であ

る、請求項 8 に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P3/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 02 March, 1999 (02.03.99) (Family: none)	1~9
A	JP, 6-41059, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February, 1994 (15.02.94) (Family: none)	1~9
A	WO, 89/10351, A1 (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD.), 02 November, 1989 (02.11.89) & JP, 3-504377, A & EP, 412110, A2	1~9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search 13 January, 2000 (13.01.00)	Date of mailing of the international search report 25 January, 2000 (25.01.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/05778

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C401/00, A61K31/59, A61P3/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C401/00, A61K31/59, A61P3/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha) 2.3月. 1999(02.03.99) (ファミリーなし)	1~9
A	JP, 6-41059, A (中外製薬株式会社) 15.2月. 1994(15.02.94) (ファミリーなし)	1~9
A	WO, 89/10351, A1 (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD.) 2.11月. 1989(02.11.89) & JP, 3-504377, A & EP, 412110, A2	1~9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.01.00

国際調査報告の発送日

25.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

印

4H 9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443